Ueber Furfurol.

(Seine toxischen und temperaturherabsetzenden Eigenschaften.)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Weiss,
approb. Arzt aus Bayreuth.

München 1899.
Kgl. Hof-Buchdruckerei Kastner & Lossen.

Ueber Furfurol.

(Seine toxischen und temperaturherabsetzenden Eigenschaften.)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

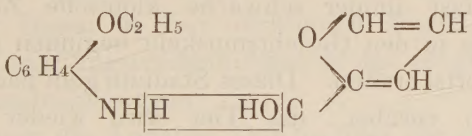
Hans Weiss,
approb. Arzt aus Bayreuth.

ACAD. MED. BAT. BIBL.

München 1899.
Kgl. Hof-Buchdruckerei Kastner & Lossen.

Referent: **Herr Professor Dr. H. Tappeiner.**

Im vorigen Jahre wurden im kgl. pharmakologischen Institute zu München von Dr. A. Schäfer*) Versuche über Furophenin angestellt, welche ergaben, dass dieses ein gutes, brauchbares Antipyreticum ist. Furophenin, das Kondensationsprodukt aus p-Pheneditin und Furfurol, ein grünlich-gelbes Pulver, von schwachem Geruch und bitterem Geschmack, ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Aether und Benzol. Es wird beim Kochen in Wasser nicht zersetzt, wohl aber wird es durch verdünnte Säuren in der Kälte langsam, beim Kochen leicht unter Wasseraufnahme gespalten in p-Phenetidin und Furfurol:



p-Phenetidin. Furfurol.

Es wäre nun möglich, dass diese Spaltung auch im Organismus vor sich ginge und die Wirkung des Furophenins dann bedingt sei durch das im Körper abgespaltene Furfurol. Deshalb wurde mir von Herrn Professor Tappeiner die Aufgabe gestellt, die Wirkungsweise des Furfurol, spez. die temperaturerniedrigende genauer zu untersuchen.

*) Inaugural-Dissertation von A. Schäfer, München 1898.

Die toxischen Eigenschaften des Furfurol hat bereits Cohn*) bei Untersuchungen über die Umwandlungsprodukte desselben im Tierkörper gefunden. Er verwandte 10 % ige Lösungen und sah, dass nach Injektion von 0,5 g bei Kaninchen in ganz kurzer Zeit nach plötzlich eintretender motorischer Lähmung der Tod des Tieres erfolgte. Bei Injektion von 0,1 g zeigten sich keine Vergiftungserscheinungen, wohl aber beobachtete Cohn bei dazwischenliegenden Dosen, etwa 0,15—0,2 g folgendes charakteristische Vergiftungsbild: „Einige Minuten nach der Injektion beginnt das Tier zu taumeln, nach kurzer Zeit fällt es hin und ist unfähig sich zu bewegen. Die Atmung ist gewöhnlich sehr frequent und etwas unregelmässig, kann aber auch verlangsamt sein; Dyspnoe besteht nicht. Die Pulsation ist regelmässig und kräftig, die Reflexe sind vorhanden, manchmal sogar verstärkt. Nachdem die Lähmung einige Zeit gedauert hat, treten fast immer schwache klonische Zuckungen auf, die in den Gesichtsmuskeln beginnen und nach unten fortschreiten. Dieses Stadium geht nach einigen Minuten vorüber, das Tier wird wieder normal.“ Beim Fleischfresser fand Cohn nach entsprechenden Dosen ähnliche Erscheinungen, „Eine Katze begann nach Injektion von 0,5 g in wenigen Minuten zu taumeln, fiel dann um und war in 5 –6 Minuten total gelähmt. Es trat lebhafte Speichel- und Schweisssekretion auf, sowie Pupillenverengerung; die Atmung wurde dyspnoisch, verlangsamt, bald aber frequent und oberflächlich. Die Herzaktion zeigte keine Ver-

*) Archiv für experiment. Pathol. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 40.

änderung; die Reflexe wurden schwächer und verschwanden ganz. Nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde erweiterten sich die Pupillen wieder, die Reflexe erschienen und es zeigten sich Krämpfe von den Gesichtsmuskeln ausgehend und nach unten fortschreitend; diese steigerten sich zu klonischen Zuckungen des ganzen Körpers. Die Krämpfe dauerten 1 Minute lang und wiederholten sich in ebensolangen Zwischenpausen. Auf der Höhe des Anfalls stockte die Atmung. Das Krampfstadium dauerte ungefähr $1^1/_2$ Stunde, dann wurden die Krämpfe schwächer, die Pausen länger; das Tier erholte sich langsam und war erst in einigen Tagen wieder völlig normal."

Bei innerlicher Darreichung dagegen fand Cohn selbst nach lange Zeit fortgesetzten Gaben von 1,5—2,0 g bei den Tieren keine Vergiftungserscheinungen. Den schliesslich eintretenden Tod erklärt er aus Säureintoxikation, die sich durch Verabreichung von Alkalien paralysieren liesse. Nur bei Darreichung grösserer Dosen in den nüchternen Magen sah er heftige Vergiftungserscheinungen infolge der günstigen Resorptionsbedingungen.

Da nun die Angaben Cohns über die toxischen Wirkungen des Furfurol nicht erschöpfend sind, spez. die Grenzen der toxischen Dosen nicht genau angegeben sind, wurde mir von Herrn Professor Tappeiner auch die Aufgabe zugewiesen, diese festzustellen. Die Arbeit zerfällt also in zwei Teile:

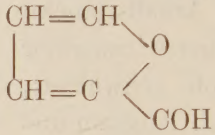
I. Untersuchungen über die toxischen Eigenschaften, wobei wir unterscheiden in

a) allgemeine toxische Wirkungen und

b) Wirkungen auf das Blut.

II. Untersuchungen über den Einfluss auf die Körperwärme.

Das zu den Versuchen benützte Präparat war aus der chemischen Fabrik von Dr. Bender und Dr. Hobein bezogen und wurde vor dem Gebrauche noch einmal destilliert. Furfurol ist der Aldehyd der Brenzschleimsäure, ein ringförmiger Körper von der Zusammensetzung:



Es destilliert bei 161—162° über und stellt eine schwach gelbliche, bei längerem Stehen sich dunkelfärbende Flüssigkeit dar, von bittermandelähnlichem Geruch und brennendem Geschmack. Es wurden zu allen Versuchen 10%ige Lösungen verwandt und dienten als Versuchstiere Kaninchen und Hunde.

I. Untersuchungen über die toxischen Eigenschaften.

a) Allgemeine toxische Eigenschaften.

Bei meinen Versuchen über die Giftwirkungen des Furfurol fand ich im allgemeinen die nämlichen Resultate wie Cohn. Bei Kaninchen treten nach kurzer Zeit, manchmal schon direkt nach dem Abbinden, Taumeln, Hinfallen, dann Krämpfe ein. Die Atmung ist angestrengt, beschleunigt, wird bei grösseren Dosen immer langsamer und unregelmässig; der Tod tritt schliesslich durch Lähmung des Respirationscentrums ein. Ein Einfluss auf die Herzthätigkeit zeigt sich nicht: Das Herz schlägt nach

Aufhören der Atmung kräftig weiter. Bei allen Tieren beobachtete ich Salivation, was Cohn von Kaninchen nicht angibt. Während ferner Cohn nie eine Abschwächung der Reflexe, vielmehr manchmal eine Verstärkung derselben angibt, konnte ich immer eine Abschwächung der Cornealreflexe, bei stärkeren Dosen sogar ein völliges Erlöschen derselben konstatieren.

Bei Hunden treten im allgemeinen die gleichen Symptome auf; als weiteres charakteristisches Bild kommt hier auch das konstant sich zeigende Erbrechen der Tiere hinzu, das bei einigen sehr intensiv erfolgte und mehrere Tage lang anhielt. Dieses Erbrechen tritt nicht nur bei innerlicher, sondern auch bei subkutaner Darreichung auf, was zu der Annahme berechtigt, dass das Mittel, wie verschiedene Blutgifte auf der Magenschleimhaut zur Ausscheidung gelangt.

Eine genaue Abgrenzung der toxischen und nicht toxischen Dosen ist weder bei Kaninchen noch bei Hunden möglich, da die einzelnen Tiere offenbar verschieden auf das Mittel reagieren. Dosen, die bei einem Tiere die stärksten Vergiftungserscheinungen hervorriefen, erzeugten bei einem anderen unter den nämlichen Verhältnissen nur geringe oder gar keine Erscheinungen. Bei den Versuchen wurden anfangs schwache Dosen gegeben und diese dann gesteigert; nie wurde jedoch an zwei aufeinanderfolgenden Tagen das nämliche Tier benützt um eine Cumulativwirkung auszuschliessen.

Bei innerlicher Darreichung zeigten Kaninchen nach Dosen von 0,5—1,0 g keinerlei Erscheinungen.

Bei einer Dosis von 1,5 g blieb ein Tier völlig

normal, während bei einem anderen ungefähr gleich schwerem Tiere wie aus folgendem Versuche ersichtlich ist, so heftige Erscheinungen auftraten, dass der Tod des Tieres erfolgte.

Versuch 1.

Kaninchen von 1260g erhält nachmittags 3 h innerlich 1,5 g Furfurol.

Kurze Zeit nach dem Abbinden sinkt das Tier kraftlos zusammen und liegt auf der Seite da. Cornealreflex abgeschwächt; Atmung 68.

$3^1/_2$ h: Atmung verlangsamt auf 40. Dyspnoe; Herzaktion normal.

4 h: Atmung 37, zwei oberflächliche mit einem tiefen Atemzug abwechselnd.

6 h: Atmung 30 wie oben; Tier liegt immer noch ausgestreckt da.

Abends konnte das Tier nicht weiter beobachtet werden; am nächsten Morgen liegt es wie tot in seinem Käfig. Sämtliche Reflexe sind erloschen, das Herz schlägt noch schwach. Alle 1—2 Minuten erfolgt ein schwacher Atemzug. Dieser Zustand dauert bis mittags, wo der Tod erfolgt.

Die Sektion ergab folgenden Befund:

Herz: Die Vorhöfe pulsieren noch; Klappen normal. Die Ventrikel enthalten geringe Mengen z. T. geronnenen Blutes.

Lungen: Oberfläche glatt, keine Ecchymosen; In den Alveolen, hauptsächlich an den Lungenrändern kleine Luftbläschen. Auf der Schnittfläche verminderter Blut-, vermehrter Saftgehalt.

Magen: Zeigt starke Entzündungserscheinungen.

das Epithel der Schleimhaut ist leicht in Streifen abzuziehen. Darunter besonders an der Cardia und an der grossen Curvatur starke entzündliche Rötung. Diese setzt sich ins Duodenum fort, in dessen Schleimhaut sich zahlreiche Petechien finden.

Der übrige Darm zeigt normale Beschaffenheit.

Niere: Oberfläche glatt, Kapsel leicht abziehbar. Auf der Schnittfläche Rinde und Mark deutlich geschieden. Papillarzone stark gerötet.

Blase: leer.

Von der Niere wurden sofort Schnitte angefertigt; der mikroskopische Befund ergab das Bild einer akuten, hämorrhagischen Nephritis.

Aus den noch pulsierenden Vorhöfen aufgefangenes Blut wurde centrifugiert und zeigte über den abgesetzten Blutkörperchen gerötetes Serum. Im Spektrum sind die Linien des freien Oxyhämoglobin zu sehen.

Bei subkutaner Darreichung zeigten sich die ersten Giftwirkungen am Kaninchen bei einer Dosis von 0,1 (auf das Kilo Körpergewicht berechnet bei 0,04 g). Die Tiere wurden unruhig, die Atmung beschleunigt und angestrengt und es trat Salivation ein. Doch wurde diese Dosis auch von anderen Tieren ohne Reaktion ertragen.

Um die toxischen Wirkungen bei Hunden hervorzurufen, gibt Cohn eine Dosis von 3–4 g für einen grossen Pudel an. Wie aus folgendem Versuche hervorgeht, sind bei innerlicher Gabe ungefähr 0,5 g auf das Kilo erforderlich.

Versuch 2.

Dackel von 4300 g Gewicht erhält innerlich 2 g (morgens 10 h). Gleich nach dem Abbinden läuft

das Tier sehr unruhig hin und her und fällt dann plötzlich blitzartig zusammen. Er versucht sich noch einige Male zu erheben, wird aber immer wieder durch Krämpfe hingeworfen. Nach ungefähr 10 Minuten liegt er bewusstlos auf der Seite, die Reflexe sind erloschen. Die Atmung ist sehr angestrengt und unregelmässig. Salivation. Dieses Stadium dauert ungefähr 1/4 Stunde; dann kann das Tier allmählich wieder den Kopf heben und sich bewegen. Nach 1/2 Stunde liegt es wieder normal da; doch ist das Tier somnolent, hat Speichelfluss und erbricht häufig, was den ganzen Tag über anhält. Erst am nächsten Tag ist der Hund wieder völlig normal.

Um bei Hunden nach subkutaner Injektion eine Giftwirkung hervorzurufen, sind 0,3 g pro Kilo erforderlich.

Versuch 3.

Ein Spitz von 5200 g zeigt nach subkutaner Injektion von 1,5 g Erbrechen, angestrengte Atmung, Salivation, Somnolenz, nachdem er zuerst sehr unruhig im Zimmer hin und her gelaufen war.

Bei diesem Tiere bildete sich an der Injektionsstelle ein Abscess, der im Verlaufe der nächsten 8 Tage aufbrach; an der Stelle blieb ein etwa Zweimarkstück-grosses Geschwür mit weit unterminierten Rändern.

Das Erbrechen zeigte sich bei allen Hunden, sowohl nach innerlicher als auch nach subkutaner Verabfolgung. Bei einem Fox von 8700 g hielt es nach innerlicher Gabe von 4 g (0,46 pro Kilo) sogar mehrere Tage an.

B. Wirkungen auf das Blut.

Wie aus dem Sektionsbericht von Versuch 1 zu sehen ist, wurde das den Vorhöfen entnommene Blut centrifugiert und erwies sich nach dem Centrifugieren das über den abgesetzten Blutkörperchen sich befindliche Serum gefärbt. Wenn dieses Freiwerden des Hämoglobins durch Einwirkung des Furfurol auf das Blut zu stande gekommen war, so ist Furfurol den Blutgiften zuzuzählen. Um dieses nun zu ermitteln, wurden Proben frischen Rinderbluts mit Furfurol-Zusatz eine Stunde lang in den Brutschrank gesetzt und dann centrifugiert: Das Serum zeigte sich immer gefärbt. Hierauf wurden folgende Versuche mit Rinderblut angesetzt, um zu erfahren, welche Dosis Furfurol nötig ist, um auf das Blut diese Wirkung auszuüben:

Es wurden in Messcylindern

10	ccm	Blut	mit	0,5	Furfurol
10	„	„	„	0,1	„
20	„	„	„	0,1	„
30	„	„	„	0,1	„
50	„	„	„	0,1	„

vermischt und eine Stunde lang bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Die gleichen Mischungen wurden noch einmal hergestellt und eine Stunde lang bei Körpertemperatur in den Brutschrank gesetzt. Dann wurden von beiden Serien 3 % ige Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt und diese centrifugiert. Zur Kontrolle wurde in die Centrifuge auch eine 3 % ige Verdünnung einer Blutprobe ohne Furfurol-Zusatz gebracht und es zeigte sich nun, dass bei beiden Serien bis zu einer Verdünnung von

30 : 0,1 das Serum gefärbt war, während die Kontrollproben normalen Befund ergaben. Dieselben Versuche wurden später noch einmal wiederholt und ergaben die nämlichen Resultate. Daraus ergibt sich also, dass ein Zusatz von $^1/_3$% Furfurol zum Blute nötig ist, um Hämoglobin aus den roten Blutkörperchen frei zu machen.

Um nun zu sehen ob auch im lebenden Organismus sich diese Vorgänge bei Verabreichung toxischer Dosen abspielen, wurde folgender Versuch angestellt.

Versuch 4.

Ein Hund (Fox von 8700 g) erhält subkutan 3 g Furfurol.

Nach Auftreten der Intoxikationserscheinungen wird das Tier aufgebunden und die Vena femoralis blos gelegt. Das entnommene Blut wird mit Kochsalzlösung verdünnt und centrifugiert: Das Serum ist deutlich gefärbt. Bei einer $^1/_2$ Stunde später entnommenen Blutprobe zeigt sich nach dem Centrifugieren das Serum deutlicher rot gefärbt. Im Spektralapparat sind die beiden Streifen des Oxyhämoglobin sichtbar.

Derselbe Versuch wurde auch mit einem Kaninchen angestellt. Hier war jedoch der Befund bei einer der Vena femoralis entnommenen Blutprobe nach dem Centrifugieren negativ. Aus diesen beiden Versuchen ist nun zu schliessen, dass

1. das Hundeblut empfindlicher auf das Mittel reagiert und
2. eine gewisse Zeit erforderlich ist, bis diese Wirkung eintritt, denn wir sahen, wie schon

oben erwähnt (Sektionsbefund von Versuch 1); ein positives Resultat bei längerer Einwirkung hier war der Tod erst ungefähr 24 Stunden nach der Darreichung erfolgt.

Fassen wir nun die toxischen Wirkungen des Furfurol noch einmal kurz zusammen, so sind diese

a) Zuerst Reizung, dann Lähmung des Respirationscentrums
b) Motorische Lähmung
c) Lähmung der Reflexe
d) Krämpfe
e) Salivation
f) Zerstörung der roten Blutkörperchen.

Obwohl nun aber diese letzte Wirkung als eine sehr schwere Schädigung des Organismus aufzufassen ist, und bei Hunden so schnell eintritt, dass sie wohl als Todesursache angenommen werden könnte, so erfolgt bei Kaninchen der Tod meist so rasch, dass eine Einwirkung auf das Blut nicht nachzuweisen ist. Wir müssen also den Einfluss, den Furfurol auf das Atemcentrum ausübt, als Todesursache anschuldigen.

II. Untersuchungen über den Einfluss auf die Körperwärme.

Der zweite Teil der Aufgabe bestand darin, Untersuchungen über den Einfluss des Furfurol auf die Körpertemperatur anzustellen. Zu diesem Zwecke wurden Versuche mit Kaninchen und Hunden vorgenommen und zwar bei normalen und künstlich fieberhaft gemachten Tieren. Die Temperaturmes-

sungen wurden mit einem stumpfwinklig gebogenem Thermometer im Rektum bei 12 cm Tiefe ausgeführt.

Der Einfluss auf normale Tiere ist aus folgenden Versuchen ersichtlich.

Versuch 5.

Kaninchen von 1260 g erhält Nachmittag 3 h bei einer Temperatur von 39,8 und einer Respiration von 76 innerlich 0,5 Furfurol.

3½ h	Temp.	39,1	Resp.	66
4 h	„	39,2	„	64
4½ h	„	39,3	„	54
5 h	„	39,3	„	50
5½ h	„	39,5	„	55
6 h	„	39,7	„	60
6½ h	„	39,8	„	60

Versuch 6.

Kaninchen von 1250 g erhält Nachmittag 3 h bei einer Temperatur von 39,6 und Respiration 39 innerlich 0,8.

3½ h	Temp.	38,6	Resp.	31
4 h	„	38,6	„	41
4½ h	„	38,8	„	46
5 h	„	38,9	„	37
5½ h	„	39,2	„	39
6 h	„	39,4	„	40
6½ h	„	39,6	„	39

Versuch 7.

Kaninchen von 1280 g erhält morgens 10 h bei einer Temperatur von 39,8 und Respiration 72 innerlich 1,0.

10½ h	Temp.	38,9	Resp.	66
11 h	„	38,7	„	62
11½ h	„	38,8	„	60
12 h	„	38,9	„	54
12½ h	„	39,0	„	58
3 h	„	39,3	„	60
4 h	„	39,4	„	60
4½ h	„	37,7	„	64
5 h	„	39,8	„	68

Versuch 8.

Kaninchen von 1260 g erhält morgens 9 h 20 bei einer Temperatur von 39,6 und Respiration 90 innerlich 1,5.

10 h	Tem.	39,0	Resp.	92
11 h	„	38,9	„	88
12 h	„	38,8	„	90
3 h	„	38,7	„	80
3½ h	„	38,7	„	70
4 h	„	38,9	„	68
5 h	„	39,1	„	60
5½ h	„	39,2	„	70
6 h	„	39,4	„	68
7½ h	„	39,6	„	68

Das Tier blieb trotz der grossen Dosis, die bei anderen Kaninchen die stärksten toxischen Wirkungen, bei einem den Tod zur Folge hatte, ganz normal.

Versuch 9.

Kaninchen von 2530 g erhält nachmittags 3 h bei einer Temperatur von 40,2 und Respiration 90 subkutan 0,1

$3^1/_2$ h	Temp.	39,5	Resp.	100	Atmung angestrengt;
4 h	„	39,0	„	124	Salivation.
$4^3/_4$ h	„	39,5	„	76	Atmung wieder normal.
5 h	„	59,7	„	78	
$5^1/_2$ h	„	40,2	„	80	

Versuch 10:

Kaninchen von 2600 g erhält nachmittag 3 h bei einer Temperatur von 39,8 und sehr schneller Respiration (ungefähr 200) subkutan 0,075 (auf das Kilo: 0,03)

4 h	Temp.	39,5	Resp.	220
$4^1/_2$ h	„	39,5	„	230
5 h	„	39,7	„	220
$5^1/_2$ h	„	39,8	„	200

Aus all den oben angeführten Versuchen geht deutlich hervor, dass dem Furfurol entschieden eine temperaturherabsetzende Wirkung zukommt. Dass dieser Temperaturabfall nicht auf Kosten des Aufbindens der Tiere zu setzen ist, beweist das längere Anhalten desselben und ferner auch das Auftreten nach subkutaner Injektion. Die Dosen, bei denen sich diese Wirkung zeigt, betragen auf das Kilo Versuchstier berechnet bei innerlicher Darreichung 0,4, bei subkutaner 0,03 g. Doch ist die bei diesen kleinen Dosen hervorgebrachte Temperaturerniedrigung eine geringe: bei innerer Darreichung beträgt sie 0,7°: bereits nach einer Stunde beginnt die Temperatur wieder zu steigen und in $3^1/_2$ Stunden ist die Norm wieder erreicht. Bei subkutaner Verabfolgung fiel die Körperwärme nur um 0,3°, die normale Temperatur ist bereits in zwei Stunden wieder erreicht.

Wenn wir diese Dosen steigern, ist der Erfolg deutlicher und länger anhaltend. Bei innerlicher Darreichung von 0,8 auf 1000 Körpergewicht sehen wir einen Temperaturabfall von 1,1°. Der Abfall tritt sehr rasch ein und auch hier beginnt schon nach 1½ Stunden wieder das Ansteigen der Körperwärme; die Norm ist aber erst nach 7 Stunden erreicht, sodass sich also hier die Wirkung auf ziemlich lange Zeit erstreckt.

Bei etwas gesteigerter subkutaner Dosis (0,04 auf das Kilo) ist die Wirkung zwar eine sehr prompte und intensive; wir sehen nach einer Stunde einen Temperaturabfall von 1,2°. Jedoch ist dieselbe keine anhaltende, denn bereits nach 2½ Stunden ist die vor dem Versuche gemessene Körperwärme wieder erreicht. Auch sind bei dieser Dosis schon leichte Störungen der Atmung und Salivation aufgetreten. Es ist daher gut bei subkutaner Darreichung über die oben erwähnte Dosis (0,03 auf das Kilo) nicht hinauszugehen und bei innerlicher sich im allgemeinen an die Dosis 0,8 auf das Kilo zu halten. Wir beobachteten zwar, dass ein Kaninchen von 1260 g innerlich 1,5, also 1,2 auf das Kilo ohne Intoxikationserscheinungen vertrug (siehe Versuch 8), doch ist das nur ein Ausnahmefall, denn alle anderen Tiere zeigten auf diese Dosis schwere Störungen.

Die Resultate der obigen Versuchsreihe berechtigten die Wirkungen des Furfurol bei künstlich gesteigerter Körperwärme zu untersuchen; wir benützten dazu Tiere mit nervösem, infektiösem und chemischem Fieber. Erst der positive Ausfall dieser Versuche ermächtigen uns Furfurol als temperaturherabsetzendes

Mittel anzusprechen, da die künstlich gesteigerte Körperwärme die bei Kaninchen sonst häufig auftretenden Schwankungen der Eigenwärme ausschliesst, wenn auch nicht anzunehmen ist, dass die bei den oben angegebenen Versuchen aufgetretenen Temperaturerniedrigungen auf Rechnung dieser physiologischen Schwankungen zu setzen sind.

A) Wirkung bei nervösem Fieber.

Aronsohn und Sachs*) bewiesen durch ihre Versuche, dass sich im Gehirne Centren befinden, die auf periphere Reize mit Beeinflussung der Körperwärme reagieren. Sie zeigen diesen Einfluss des Gehirns auf die Körpertemperatur, indem sie durch Einstich in das Corpus striatum in der Nähe des Nodus cursorius eine Temperaturerhöhung hervorriefen. Dass diese Temperaturerhöhung nicht, wie leicht anzunehmen wäre, eine Folge der Zerstörung dieser Gehirnpartie ist, sondern auf einer Reizung der betreffenden Stelle beruht, bewiesen Aronsohn und Sachs dadurch, dass sie durch Reizung mit dem elektrischen Strom dieselben Resultate erzielten wie durch Einstich. Ebenso zeigen sie, dass nach Abklingen der Temperaturerhöhung ein erneuter Einstich eine neue Steigerung der Körperwärme zur Folge hat. Das auf diese Weise erzeugte Fieber hat eine typische Curve. Dem Abfall direkt nach der Operation, der sich durch die Abkühlung der Tiere infolge des Aufbindens erklärt, folgt ein steiler Anstieg. Auf der Höhe hält sich die Temperatur 6—24 Stunden, dann folgt der Abfall und zwar langsam. Der im Gegensatz zum

*) Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. XXXV.

chemischen und infektiösem Fieber ganz typische Verlauf dieser Fieberkurve eignet sich infolgedessen ganz besonders zur Untersuchung antipyretischer Medikamente. So hat vor allem Gottlieb,*) der diese Methode empfiehlt, eine grosse Reihe von Versuchen angestellt.

Die Operation des Wärmestichs wird nach Aronsohn und Sachs in der Weise ausgeführt, dass nach Aufbinden des Tieres die Haut des Schädels gespalten und nach Zurübkschaben des Periosts der Knochen freigelegt wird. Mittels eines Trepans von 7 mm Durchmesser wird dann das Schädeldach im Winkel der Sutura sagittalis und coronalis eröffnet und mit einem Glasstab von 4 mm Durchmesser der Einstich bis zur Basis cranii gemacht. Nach Stillung der meist geringen Blutung wird Haut und Periost zusammen antiseptisch vernäht, die Wunde mit Jodoform bestreut; dann bringt man die Tiere in den Käfig. Ist die Operation gut ausgeführt, so vertragen die Tiere den Eingriff sehr gut, sie hupfen direkt nach dem Abbinden munter umher. Meist fressen jedoch die Tiere nach der Operation nichts mehr und gehen daher nach einigen Tagen zu Grunde, ist der Nahrungstrieb aber erhalten, so unterscheiden sich in kurzem die Tiere durch nichts mehr von den normalen. Eines unserer Tiere lebte noch wochenlang nach der Operation bei glatt verheilter Hautwunde. Ab und zu zeigten die Tiere nach dem Abbinden leichte Kreisbewegungen, was auf eine Verletzung des Nodus cursorius zurückzuführen ist.

*) Archiv für experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. XXXVIII.

Um die zu starke Abkühlung während der Operation zu verhüten, wurden die Tiere während der Ausführung derselben mit Watte bedeckt. Die Darreichung des Furfurol erfolgte immer während des Anstieges der Temperatur.

Versuch 11:

Kaninchen von 1900 gr Temperatur 39,3; Respiration 114, ½11 h Wärmestich nach Trepanation im vorderen Winkel der Sutura sagittalis und coronalis rechts.

Das Tier zeigt nach der Operation mit Ausnahme der verlangsamten Respiration nichts Abnormes.

2 h	Temp. 40,9	Resp. 70
3 h	„ 41,0	„ 45
3½ h	„ 41,1	„ 46

Subkutane Injektion von 0,06 Furfurol

4 h	Temp. 40,8	Resp. 60
5 h	„ 40,9	„ 51
5½ h	„ 41,0	„ 50

Um das Tier zu einem 2. Versuch zu verwenden, erhält es innerlich 1,0 Furfurol. Kurze Zeit nach dem Abbinden treten jedoch Krämpfe auf und das Tier geht zu Grunde.

Versuch 12:

Kaninchen von 2350 g Temperatur 39,5; Respiration 90. 10 h Wärmestich nach Trepanation auf der Sutura coronalis rechts. Das Tier ist nach der Operation ganz munter. Respiration verlangsamt.

2 h	Temp. 40,3	Resp. 50
3 h	„ 40,5	„ 42

Innerliche Darreichung von 1,0 Furfurol. Zur Vermeidung des beim vorigen Versuch eingetretenen tötlichen Ausgangs in zwei Portionen: zuerst 0,5, in ½ Stunde wieder 0,5

4 h	Temp. 39,9	Resp. 86
5 h	„ 39,8	„ 92
5½ h	„ 39,7	„ 90
6 h	„ 39,6	„ 102

Das Tier kann während der Nacht nicht weiter beobachtet werden, am nächsten Tag ist es völlig munter.

Morgens 9 h	Temp. 41,0	Resp. 70
9½ h subkutan	0,06 Furfurol.	
10 h	Temp. 40,7	Resp. 68
10½ h	„ 40,7	„ 68
11½ h	„ 40,8	„ 68
12½ h	„ 40,9	„ 68
2 h	„ 41,0	„ 72

Versuch 13:

Kaninchen von 2100 g, Temperatur 39,8; Respiration 124. 9 h Wärmestich nach Trepanation im vorderen Winkel der Sutura sagittalis und coronalis rechts. Das Tier befindet sich direkt nach der Operation sehr wohl und springt munter umher, leichte Manegebewegungen.

12 h	Temp. 40,7	Resp. 61	regelmässig
2 h	„ 40,75	„ 60	
2½ h	innerlich 0,75 Furfurol		
3¼ h	Temp. 40,3	Resp. 58	
4 h	„ 40,0	„ 64	
4½ h	„ 39,65	„ 70	

$5^1/_2$ h	Temp.	39,9	Resp.	75
6 h	„	39,9	„	69
9 h	„	40,1	„	—
12 h	„	40,4	„	—
II. Tag				
morgens 6 h	Temp.	40,7	„	
9 h	„	40,4	„	58

Von morgens 6 h an langsames Abklingen der Temperatur, die gegen Abend wieder auf der normalen Höhe angelangt ist.

Versuch 14.

Kaninchen von 1950 g, Temperatur 39,3; Respiration 98. Morgens $9^1/_2$ h Wärmestich nach Trepanation im Winkel der Sutura sagittalis und coronalis rechts. Nach der Operation ist das Tier ganz munter, frisst sogar.

	12 h	Temp.	40,7	Resp.	58
	2 h	„	40,9	„	59
	$2^1/_2$ h	innerlich	0,5	Furfurol	
	$3^1/_4$ h	Temp.	40,5	Resp.	64
	4 h	„	40,4	„	64
	$4^1/_2$ h	„	40,3	„	58
	$5^1/_2$ h	„	40,3	„	65
	6 h	„	40,3	„	66
	9 h	„	40,9	„	66
	12 h	„	41,2	„	—
II. Tag morgens	6 h	„	41,2	„	—
	9 h	„	40,8	„	60

Von morgens 6 h ab Abklingen der Temperatur, die gegen Abend wieder normal ist.

Fassen wir nun die Resultate dieser Versuchs

reihe noch einmal zusammen, so sehen wir bei der durch Reizung der Centren im Gehirn hervorgerufenen Temperatursteigerung nach Darreichung von Turfurol folgende Wirkung:

bei innerlicher Gabe von

0,5 einen Temperaturabfall von 0,6 °
0,75 „ „ „ 0,85 °
1,6 „ „ „ 0,9 °

bei subkutaner Injektion von 0,06 einen Temperaturabfall von 0,3 °.

Wird Turfurol subkutan gegeben, so ist die Wirkung eine sehr prompte, das Temperaturminimum in sehr kurzer Zeit erreicht; jedoch tritt bald wieder ein Steigen der Temperatur ein und nach einigen Stunden ist die vor Beginn des Versuches gemessene Körperwärme wieder erreicht. Bei innerlicher Gabe fällt die Temperatur allmählich, das Minimum ist in 3—4 Stunden erreicht, dann folgt langsames Ansteigen bis zu der vor dem Versuch gemessenen Temperatur in ungefähr 15 Stunden.

B. Wirkung bei infektiösem Fieber.

Versuche mit infektiösem Fieber stellte ich bei Hunden und Kaninchen an. Bei Hunden benützte ich zur Erzeugung dieses Fiebers Bouillonkulturen von Bacterium coli von 1—2 tägigem Alter. Es wurden immer 7 ccm subkutan gegeben. Das Fieber tritt bereits nach einigen Stunden auf und hält am nächsten Tage noch an.*) Bei Kaninchen verwandte ich Bouillonkulturen von Schweinerotlaufbacillen, die

*) Krehl, Archiv für experim. Pathol. und Pharmokol. Bd. XXXV.

direkt in die Ohrvenen gespritzt wurden. Zur Erzeugung hohen Fiebers (von 40—41°) sind hier 0,2—0,3 ccm einer mit der 25 fachen Menge Wassers verdünnten vollvirulenten Kultur nötig.*) Der Temperaturanstieg erfolgt schon einige Zeit nach der Injektion und erreicht nach 3 Stunden beträchtliche Höhe; der Temperaturabfall erfolgt nach 7—10 (in der Regel 8) Stunden.

Versuch 15.

Hund (Fox) von 8700 g erhält morgens 9 h bei einer Temperatur von 39,4 subkutan 7 ccm einer Colikultur.

12 h	Temp. 40,1	
2 h	„ 40,3	
2½ h	innerliche Darreichung von 3 g Furfurol.	
Die Atmung wird etwas beschleunigt, das Tier erbricht.		
3½ h	Temp. 39,5	Atmung und sonstiges
4 h	„ 39,5	Verhalten
5 h	„ 39,6	wieder ganz normal.
6 h	„ 39,6	
8 h	„ 39,9	

Während der Nacht wird das Tier nicht beobachtet. Am nächsten Morgen 9 h ist die Temperatur 40,1. Im Verlauf des Vormittags langsames Abfallen der Temperatur.

Versuch 16:

Hund (Fox) von 7500 erhält morgens 10 h bei einer Temperatur von 39,8 subkutan 7 ccm einer Colikultur.

2 h Temp. 41,6

*) Dr. R. Emmerich und Dr. O. Mastbaum. Archiv für Hygiene. Bd. XII.

Innerliche Gabe von 3 g Furfurol. Nach ½ Stunde bricht das Tier einmal. Atmung und sonstiges Verhalten normal.

	4 h	Temp.	40,1
	5 h	„	40,1
	6 h	„	40,0
	7 h	„	39,8
	8 h	„	39,9
II. Tag morgens	9 h	„	40,1

Ein weiteres Aufsteigen der Temperatur erfolgt nicht mehr.

Versuch 17:

Hund (Fox, Versuch 15) erhält abends 6 h bei einer Temperatur von 40,0 subkutan 7 ccm einer Colikultur.

Morgens	8 h	Temp. 41,2
	8 h	subkutane Injektion von 1 g Furfurol.
	9 h	Temp. 40,6
	10 h	„ 40,5
	11 h	„ 40,5
	12 h	„ 40,5

Aus dieser Höhe hält sich die Temperatur, ein weiteres Ansteigsn erfolgt nicht mehr.

Der Hund, der sehr abmagerte, zeigte zu beiden Seiten an den Injektionsstellen multiple Knoten, die sich hart anfühlten. Dieselben brachen nach einigen Tagen auf und entleerten dicken käsigen Eiter und eine blutig-seröse Flüssigkeit. An den Stellen blieben Abscesshöhlen mit unterminierten Rändern und eitrigem Belag. Das Tier wurde zu einem anderen Versuch getötet.

Versuch 18:

Kaninchen von 2450 g. Temperatur 39,7.

Morgens 10 h Injektion von 3 Pravaz'schen Spritzen einer Kultur von Schweinerotlaufbacillen in eine Ohrvene.

1 h	Temp. 40,3
2 h	„ 40,4
3 h	„ 40,5
$3^1/_2$ h	subkatane Injektion von 0,1 Furfurol.
4 h	Temp. 39,6
$4^1/_2$ h	„ 39,5
5 h	„ 39,5
$5^1/_2$ h	„ 39,4
6 h	„ 39,5
8 h	„ 39,5

II. Tag. Am nächsten Morgen ist die Temperatur wieder auf 41,1.

9 h	subkutane Injektion von 0,08 Furfurol
10 h	Temp. 40,6
11 h	„ 40.6
12 h	„ 40,5
1 h	„ 40,4
2 h	„ 40,3
3 h	„ 40,0
4 h	„ 40,0
5 h	„ 40,1
6 h	„ 40,2
7 h	„ 40,2
8 h	„ 40,3

	10 h	Temp. 40,4
	12 h	„ 40,6
III. Tag morgens	6 h	„ 41,0
	9 h	„ 40,5

Von hier ab langsamer Abfall der Temperatur im Laufe des Vormittags.

Versuch 19:

Kaninchen von 2500 g. Vor zwei Tagen hatte das Tier zu folgendem Versuche gedient:

Dienstag morgens 10 h Temp. 39,8.

Injektion von 3 Spritzen Schweinerotlaufbacillen in eine Ohrvene.

12 h	Temp. 40,7
3 h	„ 41,3
$3^1/_2$ h	„ 41,5

Subkutane Injektion von 0,1 Furfurol

4 h	Temp. 41,3

Subkutane Injektion von 0,03 Furfurol

$4^1/_2$ h	Temp. 41,2
5 h	„ 41,0
6 h	„ 40,9
7 h	„ 40,8.

Mittwoch morgens Temp: 40,6. Da angenommen wurde, dass die Temperatur nicht wieder in die Höhe gehen würde, wurde das Tier nicht weiter beobachtet. Am Donnerstag Nachmittag fand sich eine Temperatur von 41,4.

Es erhält eine subkutane Injektion von 0,1 Furfurol (5 h)

$5^1/_2$ h	Temp 41,2
6 h	„ 40,8

	8 h	„	40,6
	10 h	„	40,2
	12 h	„	40,4
II. Tag morgens	6 h	„	40,7
	9 h	„	40,9

Von hier aus fiel, wie spätere Messungen ergaben, die Temperatur wieder langsam ab.

Zusammenfassend möchten wir zur Wirkung des Furfurol auf das Infektionsfieber noch bemerken, dass dieselbe ebenfalls eine sehr deutliche ist. Wir sehen bei innerer Anwendung von 3 g bei Hunden eine Temperaturherabsetzug von 0,8 und 1,8°; bei subkutaner Injektion von 1 g eine solche von 0,7°. Dass bei den Hunden die Temperatur nach Aufhören der Wirkung des Furfurol nie ganz zu der Höhe wieder stieg, die vor der Darreichung gemessen war, liegt wohl daran, dass die Colikultur nicht ganz vollvirulent war, ihre Wirkung auf den Organismus also schon in kurzer Zeit paralysiert war. Auf jeden Fall ist aber der plötzliche Temperaturabfall, der nach Verabfolgung des Furfurol eintrat, nur auf Kosten dieses Mittels zu setzen. Bei Kaninchen sahen wir nach subkutaner Injektion von Furfurol Temperaturerniedrigungen von 0,7—1,2°; die Einwirkung erstreckte sich über längere Zeit, erst nach mehr als 12 Stunden war die frühere hohe Fiebertemperatur wieder erreicht.

C) Wirkung bei chemischem Fieber.

Zur Vervollständigung der Untersuchungen wurden auch bei dem durch β-Tetrahydronaphtylamin erzeugten chemischen Fieber Versuche angestellt. Die

Wirkung dieser Substanz auf verschiedene Tiere ist von Stern*) genauer erörtert; er fand bei Kaninchen und Hunden nach subkutaner Injektion von 0,05 g auf 1000 g Körpergewicht ein sehr rasches Ansteigen der Körperwärme um 2—3°. Daneben gibt er noch eine Reihe von ständig auftretenden Erscheinungen an: Kurze Zeit nach der Injektion erweitern sich die Pupillen ad maximum, die Ohren fühlen sich kalt an, das Tier ist sehr ängstlich und hüpft unruhig schnuppernd hin und her; in kurzen Zwischenräumen erfolgt ein krampfhaftes Aufschlagen der hinteren Extremitäten und ein eigentümliches Schreien des Tieres. Bei den von mir vorgenommenen Versuchen zeigten sich genau dieselben Erscheinungen; jedoch fand ich, dass es nicht möglich ist, eine bestimmte Dosis als die wirksame aufzustellen. Die Tiere reagirten vielmehr ganz verschieden auf das Mittel; bei einem Tiere sah ich schon bei einer Dosis von 0,04 auf 1000 g Körpergewicht eine Temperatursteigerung um 3,5 Grad und Eintreten des Todes unter Krämpfen, während ein anderes Tier nach Injektion von 0,05 auf 1000 nur leichte Temperaturerhöhung und geringe Nebenerscheinungen zeigte. In der Regel lässt sich jedoch mit der erwähnten Dosis von 0,05 auf 1000 ein hohes Fieber (Steigerung um 2°) hervorrufen. Das Ansteigen der Körperwärme erfolgt direkt nach der Injektion, das Maximum ist in ungefähr 2—3 Stunden erreicht; in kurzer Zeit beginnt die Temperatur wieder zu fallen und gelangt in 8—10 Stunden zur Norm zurück.

*) Virchow's Archiv Bd. 115.

Was nun den Einfluss des Furfurol auf das durch β-Tetrahydronaphtylamin erzeugte Fieber betrifft, so ist eine so prompte Einwirkung, wie auf das nervöse und infektiöse Fieber nicht zu konstatieren. Es erfolgt in der Regel nach der Injektion des Furfurol noch ein Ansteigen der Temperatur; um ein Sinken derselben zu erzeugen, mussten so grosse Dosen gegeben werden, die die für normale Tiere tötliche Dosis überschritten. Dabei zeigte sich der eigentümliche Umstand, dass diese Dosen von den Tieren ohne Vergiftungserscheinungen ertragen wurden. Trat überhaupt ein Abfall der Temperatur nach Furfurol ein, so erfolgte er erst eine Stunde oder noch später nach der Injektion. Dass dieser Abfall nun nicht mit dem normaler Weise nach dem Temperaturmaximum folgendem Sinken der Temperatur identisch ist, ergibt sich daraus, dass er immer zu einem früheren Zeitpunkte erfolgte, als letzteres zu erwarten wäre. Wohl aber wurde dieses Sinken der Temperatur beschleunigt, die normale Körperwärme in kürzerer Zeit wieder erreicht, was nur auf eine Wirkung des Furfurols bezogen werden kann.

Ein Wiederansteigen der Temperatur nach Aufhören der Wirkung des Furfurol habe ich nie beobachtet, was sich wohl daraus erklärt, dass immer grössere Dosen gegeben werden mussten und deren Wirkung infolge des verzögernden Einflusses des β-Tetrahydronaphtylamins bereits mit dem normalen Temperaturabfall zusammenfiel.

Da nun Dosen, die bei normaler Körperwärme, oder bei nervösem und infektiösem Fieber temperaturherabsetzend wirkten, beim chemischen Fieber keinen

Erfolg erzielten, so ist anzunehmen, dass der Einfluss des Furfurol auf den Organismus durch β-Tetrahydronaphtylamin aufgehoben wird. Nur grössere Dosen können zur Wirkung gelangen, ohne jedoch toxische Nebenwirkungen zu zeigen, weil sie eben zum Teil durch β-Tetrahydronaphtylamin paralysiert sind.

Versuch 20:

Kaninchen von 2300 g. Temperatur 39,8.

9½ h morgens subkutane Injektion von 0,1 β-Tetrahydronaphtylamin (0,045 pro Kilo)

10 h	Temp.	40,3	Pupillenerweiterung, Ohren kalt.
10½ h	„	40,4	Tier sehr unruhig, Aufschlagen der Hinterbeine.
11 h	„	40,7	Atmung sehr beschleunigt,
11½ h	„	41,0	Schreien.

Injektion von 0,1 Furfurol.

12 h	Temp.	41,2
12½ h	„	41,4
1 h	„	41,55
2 h	„	41,1
3 h	„	40,4
4 h	„	40,1
5 h	„	39,9.

Bei diesem Versuche war die Injektion von 0,1 Furfurol erfolglos, die Temperatur stieg noch um 0,55°. Der nach zwei Stunden erfolgende Abfall der Temperatur ist nicht durch Furfurol verursacht.

Versuch 21:

Kaninchen von 2300 g. Temperatur 40,0.

10 h morgens subkutane Injektion von 0,1 β-Tetrahydronaphtylamin (0,045 pro Kilo).

$10^1/_2$ h Temp. 41,6 Erscheinungen wie bei Versuch 20.

11 h Temp. 42,2
Injektion von 0,1 Furfurol
$11^1/_2$ h Temp. 42,2
Injektion von 0,05 Furfurol
$11^3/_4$ h Temp. 42,2
Injektion von 0,05 Furfurol

12 h Temp. 42,3 } Tier liegt mit fliegendem Atem
$12^1/_2$ h „ 42,3 } ganz ausgestreckt im Käfig.
1 h „ 42,1
2 h „ 40,0 Normales Verhalten des Tieres.
$2^1/_2$ h „ 39,9
3 h „ 39,4
4 h „ 39,0.

Durch grosse Gaben von Furfurol kann die Temperatur nur eine Zeit lang auf der gleichen Höhe gehalten werden, steigt aber dann noch an. Der später erfolgende plötzliche Abfall um 2,1° ist vielleicht noch auf eine verspätete Wirkung des Furfurol zu beziehen, auf jeden Fall hat aber Furfurol hier den erst später zu erwartenden Abfall beschleunigt und verstärkt. Bei diesem Versuche sind trotz der grossen Dosen Furfurol (0,2) keinerlei Intoxikationserscheinungen aufgetreten.

Versuch 22:

Grosses Kaninchen von 3600 g. Temperatur 40,3. 10 h morgens Injektion von 0,1 β-Tetrahydronaphtylamin (pro Kilo nur 0,03).

$10^1/_2$ h Temp. 42,1 Erscheinungen wie bei Versuch 20.

Injektion von 0,1 Furfurol
11 h Temp. 42.1.
Injektion von 0,05 Furfurol
$11^1/_2$ h Temp. 42,1
12 h „ 42,1.
Injektion von 0,05 Furfurol
1 h Temp. 42,2
2 h „ 40,5
3 h „ 39,9
4 h „ 39,4
5 h „ 39,3
6 h „ 39,6.

Trotz der grossen Dosen Furfurol stieg die Temperatur noch um 0,1°. Dann erfolgt verspätet ein plötzlicher Abfall der Körperwärme um 1,7° innerhalb einer Stunde. Das Tier hat im Ganzen 0,2 Furfurol erhalten ohne die geringsten Vergiftungssymptome zu zeigen. Die dem Körpergewicht entsprechende temperaturherabsetzende Dosis bei normaler Temperatur oder nervösem und infektiösem Fieber hätte nur 0,098 betragen.

Schlussbemerkung.

Aus all den angeführten Versuchen ergibt sich nun, dass die zu Anfang aufgestellte Vermutung, als handle es sich bei der Verabreichung von Furophenin um Wirkungen von im Körper abgespaltenem Furfurol, nicht richtig ist. Es geht vielmehr aus den Versuchen deutlich hervor, dass Furfurol im Organismus gar nicht aus Furophenin abgespalten werden kann, denn wir müssten sonst bei Verabreichung von Furophenin die intensivsten Giftwirkungen beobachten,

da ja bei den grossen Dosen dieses Mittels (beim Kaninchen bis zu 2 g) die Menge des abgespaltenen Furfurols eine grössere sein müsste, als die Dosis, bei der wir starke Vergiftungserscheinungen sehen. Wir bekommen aber nach Verabreichung von Furophenin erst giftige und tötliche Wirkung bei viel grösseren Dosen: 5 bis 6 g bei Kaninchen. Ferner erkennen wir zwar aus unseren Versuchen, dass Furfurol bei nervösem und infektiösem Fieber eine entschieden temperaturherabsetzende Wirkung ausübt, dieselbe ist jedoch nicht so bedeutend, wie die nach Furophenin auftretende Temperaturerniedrigung. Schliesslich lässt uns Furfurol bei dem durch β-Tetrahydronaphtylamin erzeugten chemischen Fieber völlig im Stich, während Furophenin bei diesem genau so prompt wirkt, als bei den beiden anderen Fieberarten.

Zum Schlusse ergreife ich noch gerne die Gelegenheit, Herrn Professor Tappeiner für die Ueberlassung dieser Arbeit, die unter seiner gütigen Anleitung im pharmakologischen Institute ausgeführt wurde, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen, ebenso Herrn Assistenten Dr Jodlbauer für die freundliche Unterstützung, die er mir bei den Versuchen zu teil werden liess.